

黄葵醇提物中黄酮类成分在体肠吸收研究

薛彩福, 郭建明, 钱大玮*, 段金殿, 束 艳

(南京中医药大学江苏省方剂研究重点实验室, 江苏 南京 210046)

摘要: 为了研究黄葵黄酮类成分的肠吸收机制, 进行了黄葵醇提物不同浓度、不同肠段大鼠在体肠吸收研究。采用 HPLC 法测定循环液中药物浓度, 分析了黄葵 6 种黄酮类成分的肠吸收, 开展了 P-gp 抑制剂对黄葵黄酮类成分吸收影响的研究。结果显示: 黄葵各黄酮成分在不同浓度下, K_a 值没有明显差异 ($P > 0.05$), 吸收呈一级动力学过程, 提示为被动扩散吸收; 各黄酮成分之间的吸收有差异性, 苷类成分的 K_a 值小于苷元类成分; 各成分在不同肠段均有吸收, 金丝桃苷和杨梅素的最佳吸收部位分别为空肠和十二指肠; P-gp 抑制剂维拉帕米可促进异槲皮苷、金丝桃苷、杨梅素和槲皮素 3'-O-葡萄糖苷的吸收。

关键词: 黄蜀葵花; 黄酮; 在体肠灌注

中图分类号: R969

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 04-0454-06

Absorption of flavonoids from *Abelmoschus manihot* extract by *in situ* intestinal perfusion

XUE Cai-fu, GUO Jian-ming, QIAN Da-wei*, DUAN Jin-ao, SHU Yan

(Jiangsu Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine Formulae Research, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

Abstract: To explore the mechanism of the absorption of flavonoids from *Abelmoschus manihot* flowers, *in situ* intestinal recirculation was performed to study the effect of the absorption at different concentrations and different intestinal regions. To evaluate the conditions of the absorption of six flavonoids from *Abelmoschus manihot* flowers, the concentrations of *Abelmoschus manihot* in the perfusion solution were determined by HPLC at predesigned time. And we have investigated the inhibitory effect of six flavonoids from *Abelmoschus manihot* flowers on P-glycoprotein (P-gp) drug efflux pump. The results demonstrated that the absorption rates of flavonoids from *Abelmoschus manihot* flowers are not significantly different ($P > 0.05$) at various drug concentrations, the absorption of flavonoids from *Abelmoschus manihot* flowers is a first-order process with the passive diffusion mechanism. The absorption rates of each of flavonoids are significantly different. The absorption rate of flavonoid glycoside was lower than that of aglycone; the flavonoids from *Abelmoschus manihot* flowers could be absorbed in all of the intestinal segments. The best parts of intestine to absorb hyperoside and myricetin are jejunum and duodenum, separately. Verapamil could enhance the absorption of isoquercitrin, hyperoside, myricetin and quercetin-3'-O-glucoside by inhibiting P-glycoprotein (P-gp) drug efflux pump.

Key words: *Abelmoschus manihot* flower; flavonoid; intestinal absorption *in situ*

收稿日期: 2010-09-25.

*通讯作者 Tel / Fax: 86-25-85811916, E-mail: qiandw05@yahoo.com.cn.

黄葵又名黄蜀葵花 (*Abelmoschus manihot* (L.) Medic) 是锦葵科秋葵属植物, 其药用始载于《嘉祐本草》, 《本草纲目》记载: 其花: 气味甘、寒、滑、无毒, 主治小便淋及催生, 治诸恶疮脓水久不瘥者, 作末敷之即愈, 为疮家要药, 消疽肿, 浸油涂汤火伤等。黄葵临床上主要用于肾炎的治疗, 具有抗炎、利尿、消肿、抗血小板聚集的作用, 能够有效地治疗肾病综合征^[1, 2]、慢性肾炎湿热型^[3]、慢性肾小球肾炎^[4]、糖尿病肾病^[5]、乳糜尿等疾病。已有研究表明其有效成分为黄酮类成分, 其中主要是以金丝桃苷为主的黄酮醇苷及其苷元组成^[6]。

由于黄酮类药物的口服吸收差, 生物利用度低, 在体内以原形存在的很少, 从而影响了其临床疗效。目前黄葵临床上所用剂型主要是口服制剂, 如黄葵胶囊剂。现已有采用血药浓度法测定黄葵黄酮类成分的口服生物利用度和药动学的研究报道。研究中药有效成分口服时的吸收特性, 是中药制剂现代化和提高中药口服给药生物利用度的基础, 中药口服要到达靶部位、增强疗效的前提在于胃肠道的透膜吸收。基于此, 本研究采用大鼠原位肠循环灌注模型考察了黄葵黄酮类成分大鼠肠吸收的特点, 以揭示黄葵黄酮类成分的肠道吸收机制, 研究了不同浓度时小肠的吸收情况, 确定其最佳吸收部位, 并考察了 P-gp 对黄葵黄酮类成分吸收的影响。研究黄葵黄酮类成分在小肠的吸收特性, 可以减少剂型设计的盲目性, 为剂型开发提供科学依据。

材料与方法

仪器 高效液相色谱仪: Waters 2695 (四元泵、自动进样器)、Waters 2996 二极管阵列检测器 (美国 Waters 公司); Empower 2 色谱工作站 (美国 Waters 公司); LabTech UV-2000 分光光度计 (北京莱伯泰科仪器有限公司); BT01-100 蠕动泵 (保定兰格恒流泵有限公司); EPED 型超纯水器 (南京易普易达科技发展有限公司); HSS-1 (B) 型恒温浴槽 (成都仪器厂); DZ 30-32 高速离心机 (上海安亭科学仪器厂)。

药品与试剂 金丝桃苷 (hyperoside)、槲皮素 (quercetin) 对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号: 111521-200303、00081-200406, 供含量测定用), 杨梅素 (myricetin) 对照品 (上海融禾医药科技有限公司, 批号: 090427), 棉皮素-8-*O*-葡萄糖醛苷 (hibifolin)、异槲皮苷 (isoquercitrin)、槲皮素-3'-*O*-葡萄糖苷 (quercetin-3'-*O*-glucoside, 自制, HPLC 归一化法分析

纯度达 98%), 这些对照品的结构式如图 1 所示。戊巴比妥钠 (德国, 批号: 20090512), 酚红 (天津市化学试剂研究所), 盐酸维拉帕米 (阿拉丁试剂股份有限公司, 批号: 29940), K₂CO₃ (K-R) 试液 (氯化钠 7.8 g、氯化钾 0.35 g、无水氯化钙 0.37 g、碳酸氢钠 1.37 g、磷酸二氢钠 0.32 g、无水氯化镁 0.02 g、无水葡萄糖 1.4 g, 加超纯水稀释至 1 L), 酚红 K-R 试液 (精密称取 20 mg 酚红, 加入上述 K-R 试液, 混合均匀即得), 乙腈 (TEDIA) 色谱纯、其余为分析纯。

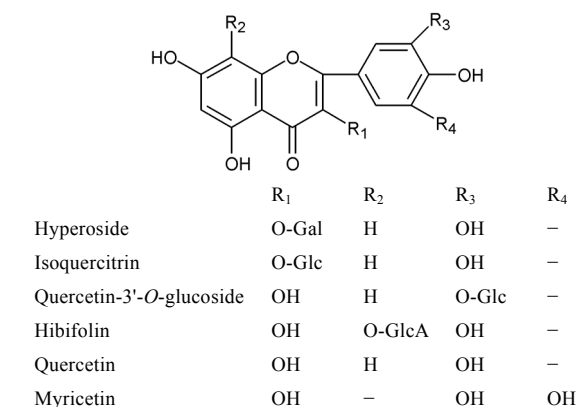


Figure 1 The chemical structures of flavonoids from *Abelmoschus manihot*. Gal: Galactose; Glc: Glucose; GlcA: Glucuronic acid

动物 SD 大鼠, 雄性, 清洁级, 体重 (240±10) g, 由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供, 合格证号 SCXK (沪) 2007-0005。

黄葵醇提物制备 称取黄葵花朵粉末 500 g, 加入 75%乙醇 8 L, 浸泡 1 h, 90 °C 回流 1 h, 提取 2 次, 合并滤液, 60 °C 浓缩、干燥, 即得。

肠循环液中酚红浓度测定 ① 制备酚红标准曲线: 以 K-R 液配制的质量浓度分别为 3.04、4.56、6.08、7.60 和 9.12 μg·mL⁻¹ 的酚红标准溶液。于 559 nm 下测定吸收度值 (*A*), 以 *A* 值与所对应的酚红质量浓度 (*C*) 进行线性回归。② 肠灌流液中酚红的质量浓度测定: 分别精密移取不同时间点大鼠肠循环液 0.5 mL 至离心管中, 加入 0.2 mol·L⁻¹ 的 NaOH 溶液 5 mL, 混匀后以 3 000 r·min⁻¹ 的转速离心 15 min, 以 0.2 mol·L⁻¹ 的 NaOH 溶液为空白, 559 nm 下测定 *A* 值。将 *A* 值代入标准曲线, 计算酚红质量浓度, 根据酚红质量浓度校正灌流液中的体积。

肠循环液中黄葵黄酮成分的测定 ① 色谱条件: 色谱柱 Heder ODS-2 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈 (A) - 2%冰醋酸水 (B) 梯度洗脱 (0~20 min, 16% A; 30 min, 27% A; 40 min, 50% A; 45~

50 min, 16% A); 流速 $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 柱温 30°C ; 检测波长 360 nm ; 进样量 $10 \mu\text{L}$ 。② 标准曲线制备: 精密称取金丝桃苷、异槲皮苷、棉皮素-8-葡萄糖醛酸苷、杨梅素、槲皮素-3'-葡萄糖苷和槲皮素对照品适量, 以乙腈配制质量浓度分别为: 40.1、26.4、46.2、45.0、75.1 和 $10.3 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的混合对照品溶液。分别移取适量上述对照品溶液, 以 K-R 试液稀释至不同浓度对照品系列溶液, 按照上述色谱条件测定, 以各成分浓度 (X) 为横坐标, 峰面积 (Y) 为纵坐标, 进行回归计算。③ 精密度实验: 分别配制金丝桃苷 (0.80 、 2.00 、 $4.00 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、异槲皮苷 (0.53 、 1.32 、 $2.65 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、棉皮素-8-葡萄糖醛酸苷 (0.92 、 2.30 、 $4.60 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、杨梅素 (0.90 、 2.30 、 $4.50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、槲皮素-3'-葡萄糖苷 (1.50 、 3.75 、 $7.50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、槲皮素 (0.21 、 0.52 、 $1.05 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 不同浓度的混合对照品溶液, 计算日内和日间精密度。④ 加样回收率实验: 按对照品与样品含量 $1:0.8$ 、 $1:1$ 和 $1:1.2$ 配制, 测定加样回收率。

大鼠在体肠循环实验 大鼠禁食 12 h, 自由饮水, 腹腔注射戊巴比妥钠 ($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 麻醉后固定。沿腹中线剪开腹腔于所需实验肠部位两端插管后结扎, 同时结扎胆管, 搭造循环装置, 将灌流液与生理盐水放置于 37°C 恒温水浴中, 打开蠕动泵, 用生理盐水冲净肠段, 再将生理盐水排空, 灌流液初始以 $5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 流速循环 10 min 后, 将流速调节为 $2.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时间记为 0, 同时取灌流液 1 mL 并补加等量酚红 K-R 试液。在此后的 2 h 循环中, 每隔 15 min 取灌流液 1 mL 并补加等量的酚红 K-R 试液^[7-9]。

肠循环液的处理 精密移取肠灌流液 $100 \mu\text{L}$, 加入 50%乙腈溶液 $900 \mu\text{L}$ 混匀, 以 $10\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 速度离心 10 min, 取上清液按照上述色谱条件测定。

肠循环液中黄葵黄酮成分的稳定性考察 精密配制含提取物浓度为 11.2 、 22.4 和 $33.6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的灌流液, 置于 37°C 的恒温水浴循环装置中, 分别于 0、60 和 120 min 取样, 测定各成分浓度, 以各时间点的峰面积与 0 min 的峰面积比值作为剩余百分数, 考察其稳定性。

提取物浓度对肠吸收的影响 取禁食后大鼠随机分为 3 组, 每组 5 只。各组分别用质量浓度为 11.2 、 22.4 和 $33.6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 灌流液 50 mL 进行肠灌流实验, 考察药物浓度对其吸收的影响。

大鼠不同肠段吸收特点 取提取物浓度为 $22.4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的灌流液分别在十二指肠、空肠、回肠和结肠 4 个肠段进行灌流, 考察大鼠各肠段的吸收情况。

各肠道区段皆取 10 cm, 各肠道区段的划分如下: 十二指肠段从幽门开始, 空肠段离幽门 15 cm 处开始, 回肠段自盲肠上行 20 cm 开始, 结肠段从盲肠后端开始。

P-gp 抑制剂对大鼠小肠吸收的影响 取提取物、维拉帕米适量, 得到药物质量浓度为 $22.4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 酚红质量浓度为 $0.02 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 及维拉帕米质量浓度为 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的肠道灌流供试液。考察 P-gp 对药物的影响。

相关吸收参数的计算 以小肠内剩余药量的对数 ($\lg P$) 对取样时间 (t) 作图, 得到直线方程为 $\lg P = \lg P_0 - K_a t$, 由直线斜率可求 $K_a (\text{h}^{-1})$ 。

$$\text{吸收百分率 } P\% (\text{h}^{-1}) = \frac{C_0 V_0 - C_t V_t}{C_0 V_0} \times 100\%$$

式中 C_0 是 0 时间点灌流液中药物浓度; V_0 是 0 时间点灌流液的体积; C_t 是取样时间点灌流液中药物浓度; V_t 是取样时间点灌流液的体积; t 是灌流实验的灌流时间。

数据处理 实验数据采用 SPSS16.0 统计软件进行 ANOVA 分析和 t 检验分析。

结果

1 肠循环液中酚红浓度测定

求得酚红含量测定标准曲线为: $A = 0.0836 C + 0.0025$ ($n = 6$), $R = 0.9991$; 线性范围 $3.0 \sim 9.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; 平均回收率为 101.7%, RSD 为 1.42%。

2 药物浓度测定

在选定色谱条件下酚红肠循环液、黄葵黄酮各成分和含酚红的药物灌流液色谱图见图 2。由图 2 可见, 此条件下黄葵各成分的峰呈基线分离, 其他组分不干扰黄酮各成分的测定; 肠循环液和酚红对黄葵各组分的测定不产生干扰。求得标准曲线见表 1, 结果可见黄葵各黄酮成分在考察浓度范围内线性良好。本方法测定的 6 个成分日间和日内精密度均小于 6% ($n = 5$), 符合药物分析精密度要求。加样回收率在

Table 1 HPLC data for calibration graphs

Analyte	Linear regression data	R	Linear range $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$
Hyperoside	$y = 17\,851x - 23\,411$	1.000 0	0.4-10.0
Isoquercitrin	$y = 27\,095x - 29\,024$	0.999 4	0.3-6.5
Hibifolin	$y = 20\,218x - 22\,653$	0.999 6	0.5-11.5
Myricetin	$y = 33\,151x - 74\,788$	0.999 9	0.5-11.2
Quercetin-3'-O-glucoside	$y = 61\,071x - 64\,810$	0.999 9	0.8-18.7
Quercetin	$y = 14\,543x + 20\,959$	0.999 6	0.1-2.5

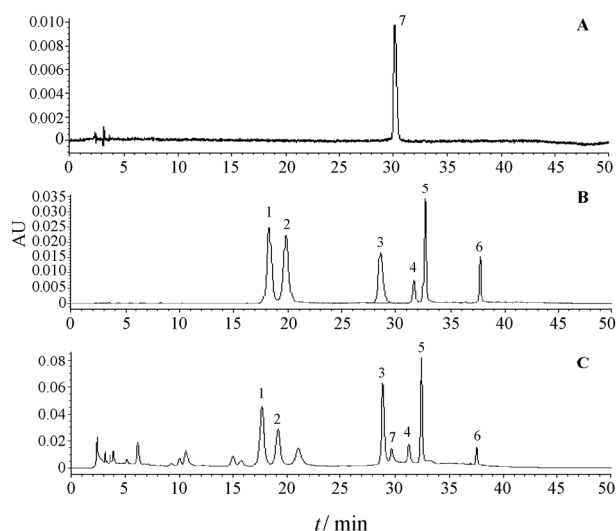


Figure 2 HPLC chromatograms of *Abelmoschus manihot*. A: Blank phenol red circulation solution; B: Solution of reference substance; C: Solution of sample. 1: Hyperoside; 2: Isoquercitrin; 3: Hibifolin; 4: Myricetin; 5: Quercetin-3'-*O*-glucoside; 6: Quercetin; 7: Phenol red

95.0%~104.4%之间, RSD 小于 5% ($n = 5$)。

3 黄葵黄酮成分在肠灌流液中稳定性

3 个浓度的黄葵黄酮成分在 37 °C 空白肠循环液中分别回流 2 h 后所得浓度的剩余百分数在 90.5%~109.4%之间, RSD 小于 6% ($n = 3$), 认为 2 h 内各成分在肠循环液中稳定, 因此可以排除药物因肠道理化环境等因素及循环装置对药物的吸附性实验结果的影响。

4 浓度对各成分肠吸收的影响

不同浓度在体肠吸收实验结果见表 2, 将药物各浓度吸收参数进行 ANOVA 分析。结果显示, 在实验浓度范围内黄葵黄酮成分在大鼠全肠段的吸收无显著差异 ($P > 0.05$)。药物浓度的下降与灌流时间呈线性关系, 吸收呈一级动力学过程, 提示药物以被动扩散机制进入体循环。

5 各成分在不同肠段的吸收比较

在中浓度下, 黄葵黄酮成分在大鼠不同肠段的吸收结果见表 3, 对各肠段的吸收参数进行 ANOVA 分析。结果显示, 金丝桃苷结肠的吸收与其他肠段之间存在显著性差异 ($P < 0.05$), 其中空肠与回肠之间也存在差异 ($P < 0.05$), 结肠的吸收均小于其他肠段, 回肠小于空肠, 说明金丝桃苷的吸收部位主要在空肠。金丝桃苷吸收参数依次为: 空肠 > 十二指肠 ~ 回肠 > 结肠; 杨梅素结肠的吸收与十二指肠之间存在显著性差异 ($P < 0.05$), 其中结肠的吸收小于十二指肠, 提示杨梅素的吸收部位主要在十二指肠, 杨梅素的

Table 2 Absorption parameters of different concentrations of *Abelmoschus manihot* at intestinal segments in rats ($n = 5$, $\bar{x} \pm s$)

Compound	C/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	K_a/h^{-1}	$P/\%$
Hyperoside	High	0.0576 ± 0.0097	14.70 ± 1.52
	Middle	0.0480 ± 0.0234	14.32 ± 2.65
	Low	0.0496 ± 0.0198	14.06 ± 4.55
Isoquercitrin	High	0.0963 ± 0.0190	20.04 ± 3.55
	Middle	0.0787 ± 0.0288	19.14 ± 3.02
	Low	0.0700 ± 0.0354	18.73 ± 7.94
Hibifolin	High	0.0953 ± 0.0479	16.90 ± 7.61
	Middle	0.0946 ± 0.0238	18.60 ± 2.55
	Low	0.0888 ± 0.0538	13.16 ± 7.21
Myricetin	High	0.4617 ± 0.0954	38.06 ± 5.12
	Middle	0.4263 ± 0.2926	33.85 ± 3.56
	Low	—	—
Quercetin-3'- <i>O</i> -glucoside	High	0.1585 ± 0.0486	27.54 ± 5.29
	Middle	0.1274 ± 0.0435	22.51 ± 4.03
	Low	0.1194 ± 0.0599	21.29 ± 7.11
Quercetin	High	0.1957 ± 0.0767	29.45 ± 5.57
	Middle	0.1632 ± 0.0627	24.65 ± 5.71
	Low	—	—

Table 3 Absorption parameters of *Abelmoschus manihot* in different parts of intestine in rats ($n = 5$, $\bar{x} \pm s$)

Compound	Intestinal segment	K_a/h^{-1}	$P/\%$
Hyperoside	Duodenum	0.0660 ± 0.0150	17.85 ± 4.65
	Jejunum	0.0755 ± 0.0260	18.62 ± 4.23
	Ileum	0.0610 ± 0.0149	14.77 ± 3.00
	Colon	0.0371 ± 0.0123	12.74 ± 4.25
Isoquercitrin	Duodenum	0.0659 ± 0.0205	18.69 ± 4.09
	Jejunum	0.0681 ± 0.0789	18.83 ± 3.61
	Ileum	0.0516 ± 0.0145	11.91 ± 2.85
	Colon	0.0464 ± 0.0238	14.01 ± 3.52
Hibifolin	Duodenum	0.0781 ± 0.0257	20.44 ± 6.14
	Jejunum	0.1032 ± 0.0455	22.60 ± 6.95
	Ileum	0.0812 ± 0.0622	16.52 ± 7.87
	Colon	0.0997 ± 0.0617	21.40 ± 7.75
Myricetin	Duodenum	0.3314 ± 0.1898	34.42 ± 1.02
	Jejunum	0.2246 ± 0.1499	28.73 ± 8.27
	Ileum	0.1879 ± 0.1301	18.07 ± 8.42
	Colon	0.1895 ± 0.1575	29.86 ± 8.61
Quercetin-3'- <i>O</i> -glucoside	Duodenum	0.0854 ± 0.0143	20.30 ± 4.67
	Jejunum	0.0995 ± 0.0367	21.99 ± 5.21
	Ileum	0.0864 ± 0.0652	17.23 ± 8.26
	Colon	0.0948 ± 0.0543	20.18 ± 7.26
Quercetin	Duodenum	0.1612 ± 0.0399	29.11 ± 8.80
	Jejunum	0.1556 ± 0.0902	28.75 ± 2.37
	Ileum	0.1853 ± 0.2105	24.31 ± 4.98
	Colon	0.2161 ± 0.1580	29.86 ± 8.34

吸收参数依次为: 十二指肠 > 空肠 > 结肠 ~ 回肠; 异槲皮苷、棉皮素-8-葡萄糖醛酸苷、槲皮素、槲皮素-3'-葡萄糖苷在不同肠段的吸收参数无显著性差异 ($P >$

0.05), 提示异槲皮苷、槲皮素-8-葡萄糖醛酸苷、槲皮素、槲皮素-3'-葡萄糖苷在大鼠全肠段均有吸收, 没有特异的吸收部位。

6 提取物中各成分吸收的比较

6.1 各成分在全肠段的吸收比较 在中浓度下各成分的吸收参数进行 ANOVA 分析。结果表明, 杨梅素与其他各成分之间存在显著性差异 ($P < 0.05$), 其中杨梅素的吸收参数大于其他各成分。吸收速率常数依次为: 杨梅素 > 槲皮素 > 槲皮素-3'-葡萄糖苷 > 槲皮素-8-葡萄糖醛酸苷 > 异槲皮苷 > 金丝桃苷。

6.2 在不同肠段中各成分的吸收比较 在中浓度下各肠段中 6 种黄酮成分的吸收参数 (表 3) 进行 ANOVA 分析。结果表明: 在十二指肠肠段, 杨梅素与其他成分之间均具有明显的统计学差异 ($P < 0.05$), 且杨梅素的吸收参数均大于其他成分, 提示十二指肠肠段杨梅素的吸收相对较快。吸收速率常数依次为: 杨梅素 > 槲皮素 > 槲皮素-3'-葡萄糖苷 > 槲皮素-8-葡萄糖醛酸苷 > 异槲皮苷 > 金丝桃苷。

在结肠肠段, 槲皮素与其他成分之间均具有显著差异 ($P < 0.05$), 且槲皮素的吸收参数均大于其他成分, 提示结肠段槲皮素的吸收相对较快。吸收速率常数依次为: 槲皮素 > 杨梅素 > 槲皮素-8-葡萄糖醛酸苷 > 槲皮素-3'-葡萄糖苷 > 异槲皮苷 > 金丝桃苷。

在空肠与回肠肠段, 黄葵黄酮成分之间无显著差异 ($P > 0.05$), 提示黄葵黄酮各成分在大鼠此肠段均有相似吸收。

7 P-gp 对黄葵黄酮成分大鼠小肠吸收的影响

P-gp 抑制剂对黄葵黄酮成分的吸收参数见表 4, 对药物添加 P-gp 抑制剂的吸收参数进行 t 检验分析。结果显示, 加入 P-gp 抑制剂对黄葵各黄酮成分的吸收速率无显著性影响 ($P > 0.05$), 但维拉帕米可显著增加异槲皮苷、金丝桃苷、杨梅素和槲皮素 3'-O-葡萄糖苷的吸收量, 这种促吸收效果是通过抑制 P-gp 的外排引起的, 由此提示异槲皮苷、金丝桃苷、杨梅

素和槲皮素 3'-O-葡萄糖苷是 P-gp 的底物。

讨论

黄酮类化合物在植物体内主要以苷形式存在, 少量以苷元形式存在, 两者在体内吸收程度不同。本研究结果显示, 黄葵黄酮各成分在大鼠整个肠段均有吸收, 其中的苷类化合物吸收小于苷元类化合物, 与文献^[10]报道相符。其中原因可能与苷元类化合物极性较小, 具有较大的疏水性, 较易透过对被动扩散影响较大的生物膜有关。

在中浓度下, 黄葵黄酮类成分在大鼠全肠段的吸收中, 2 种黄酮苷元的吸收为: 杨梅素 (6 个 -OH) > 槲皮素 (5 个 -OH)。提示当黄酮结构类型相同时黄酮苷元的吸收与 -OH 数目有关; 当槲皮素的 3-OH 分别被葡萄糖与半乳糖取代成为异槲皮苷和金丝桃苷后, 异槲皮苷的吸收高于金丝桃苷, 提示相同的苷元同一位置被不同的糖取代, 则吸收不同; 当 3'-OH 被葡萄糖取代成为槲皮素-3'-葡萄糖苷后, 槲皮素-3'-葡萄糖苷的吸收高于金丝桃苷和异槲皮苷, 提示相同的苷元糖基取代的位置不同吸收亦不同, 并推测 B 环被取代后更容易吸收。综上所述, 黄葵黄酮类成分的吸收不仅与 -OH 数目、糖的种类有关, 而且还与糖基的取代位置相关。

P-gp 多分布于胃、肠道上皮细胞、肝小管与肾近曲小管, 主要介导药物进入肠腔、胆汁、尿和血液的正常分泌功能, 而表达于肠上皮细胞侧面膜的 P-gp 可使药物从肠上皮细胞外排回肠腔, 从而限制了药物的吸收。P-gp 的底物很广泛, 大部分 P-gp 底物是亲脂性、中性或弱碱性化合物^[11]。也有报道, 很多黄酮可与 P-gp 结合而抑制 P-gp 介导的转运^[12], 是造成黄酮化合物生物利用度低的原因之一, 本研究结果支持了这一观点。

本研究结果表明黄葵黄酮类成分在全肠段都能吸收, 但吸收较差, 与黄酮类成分存在的口服吸收差,

Table 4 Absorption rate constants (K_a) and absorption percent (P) of *Abelmoschus manihot* at intestinal segments with P-glycoprotein inhibitors in rats ($n = 5$, $\bar{x} \pm s$)

Compound	Control		Verapamil	
	K_a/h^{-1}	$P/\%$	K_a/h^{-1}	$P/\%$
Hyperoside	0.068 0 $\pm$ 0.023 4	14.32 $\pm$ 2.65	0.075 1 $\pm$ 0.024 8	18.50 $\pm$ 2.68
Isoquercitrin	0.078 7 $\pm$ 0.028 8	16.14 $\pm$ 3.02	0.091 7 $\pm$ 0.022 1	21.12 $\pm$ 1.53
Hibifolin	0.094 6 $\pm$ 0.023 8	18.60 $\pm$ 2.55	0.096 5 $\pm$ 0.036 7	21.46 $\pm$ 4.85
Myricetin	0.426 3 $\pm$ 0.292 6	33.85 $\pm$ 3.56	0.512 5 $\pm$ 0.597 9	42.79 $\pm$ 2.54
Quercetin-3'-O-glucoside	0.127 4 $\pm$ 0.043 5	22.51 $\pm$ 4.03	0.150 9 $\pm$ 0.021 4	28.71 $\pm$ 0.79
Quercetin	0.163 2 $\pm$ 0.062 7	24.65 $\pm$ 5.71	0.198 9 $\pm$ 0.086 6	31.82 $\pm$ 8.21

生物利用度低相符,提示可以采用一些促吸收剂来增加药物的吸收情况,对于以全肠道为吸收窗,乃至结肠仍有吸收的药物,日服一次释药系统的设计,主要着眼于使制剂中的药物在 24 h 内尽可能均匀释放。因此可以尝试将黄葵黄酮设计制成缓控释制剂。

References

- [1] Xiong NN, Yu JY, Deng Y. 26 chyluria patients treated with the flower of *Abelmoschus manihot* and experiment [J]. Liaoning J Tradit Chin Med (辽宁中医杂志), 1996, 23: 232-233.
- [2] Yao YM, Li KJ. Inhibition effect of the flower of *Abelmoschus manihot* extraction on *Diplococcus gonorrhoeae* [J]. Jiangsu J Tradit Chin Med (江苏中医药), 1994, 15: 43-44.
- [3] Gu HZ, Song JB. Progress of studies on *Abelmoschus manihot* (L.) Medic [J]. J Chin Med Mater (中药材), 1998, 21: 158-160.
- [4] Wang L, Wan XJ, Wang GD. Clinical conservation of treatment of Huang Kui capsule on chronic renal diseases [J]. Inf Tradit Chin Med (中医药信息), 2002, 19: 36-37.
- [5] Yu JY, Xiong NN, Guo HF, et al. Clinical observation on diabetic nephropathy treated with alcohol extraction of *Abelmoschus manihot* [J]. Chin J Integr Tradit Chin West Med (中国中西医结合杂志), 1995, 15: 263-265.
- [6] Lai XY, Zhao YY, Liang H. Studies on chemical constituents of *Abelmoschus manihot* [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2006, 31: 1597-1600.
- [7] Huang JG, Si LQ, Zuo KY, et al. The inhibitory effect of Pluronic P-glycoprote in drug pump [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2007, 42: 989-994.
- [8] Cai Q, Li Y, Huang YP. *In situ* absorption of self-microemulsifying soft capsule of volatile oil from rhizome of *Ligusticum chuanxiong* in rats' intestine [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2009, 44: 425-429.
- [9] Zhang Y, Jiang XH. Mechanism of intestinal absorption of tetrandrine in rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2007, 38: 224-228.
- [10] Crepy V, Morand C, Besson C, et al. Quercetin, but not its glycosides, is absorbed from the rat stomach [J]. J Agric Food Chem, 2002, 50: 618-621.
- [11] Chan LMS, Lowes S, Hirst BH. The ABCs of drug transport in intestine and liver: efflux proteins limiting drug absorption and bioavailability [J]. Eur J Pharm Sci, 2004, 21: 25-51.
- [12] Evans AM. Influence of dietary components on the gastrointestinal metabolism and transport of drugs [J]. Ther Drug Monit, 2000, 22: 131-136.

作者更正:

药学报 2011 年第 46 卷第 2 期 153 页中, 通讯作者更正为金鸣 (即第二作者),

Tel / Fax: 86-10-64456308, E-mail: jinming_bj@sina.com

特此更正。